

## Process for the preparation of indole derivatives

**Patent number:** DE3147276  
**Publication date:** 1983-06-09  
**Inventor:** MICHEL HELMUT (DE); OFENLOCH ROLAND (DE)  
**Applicant:** BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE)  
**Classification:**  
- international: C07D209/18  
- european: C07D209/08; C07D209/42  
**Application number:** DE19813147276 19811128  
**Priority number(s):** DE19813147276 19811128

**Also published as:**

EP0081137 (A2)  
US4824965 (A1)  
US4736043 (A1)  
JP58103362 (A)  
EP0081137 (A3)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE3147276

Abstract of corresponding document: **US4736043**

The present invention provides a process for the preparation of 4-hydroxyindole derivatives of the general formula: (I) in which R1 is a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms and R2 is a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms, wherein a compound of the general formula: (II) in which R2 has the same meaning as above, is reacted with a compound of the general formula: R3-CH2-CO-COOR1(III) in which R1 has the same meaning as above and R3 is a reactive residue, to give a 2-(2-imino-6-oxocyclohexylidene)-propionic acid derivative of the general formula: (V) in which R1, R2 and R3 have the same meanings as above, which is then cyclized in known manner to give a compound of the general formula: (IV) in which R1 and R2 have the same meaning as above, which is subsequently dehydrated. The present invention also provides new 4-hydroxyindoles of general formula (I'), as well as new 4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles of general formula (IV).

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 3147276 A1

⑤ Int. Cl. 3:  
C07D 209/18

⑳ Aktenzeichen:  
㉔ Anmeldetag:  
㉕ Offenlegungstag:

P 31 47 276.1  
28. 11. 81  
9. 6. 83

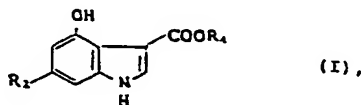
㉑ Anmelder:  
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

㉒ Erfinder:  
Michel, Helmut, 6800 Mannheim, DE; Ofenloch, Roland,  
6143 Lorsch, DE

Behördeneig.

⑤ Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten, deren Verwendung als wertvolle Zwischenprodukte und neue 4-Hydroxyindole

Neues Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxyindolen der Formel I



in der R<sub>1</sub> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl und R<sub>2</sub> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl bedeuten, durch Umsetzung von einem 1-Aminocyclohexen(1)-on-3 mit einem reaktiven Brenztraubensäureester, Cyclisierung des erhaltenen reaktiven 2-(2-Imino-6-oxo-cyclohexyliden)-propionsäure-Derivats und anschließender Dehydrierung, neue 4-Hydroxyindol-Derivate der Formel I, in der R<sub>2</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl bedeutet, Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen Aminopropanolen und Verbindungen der Formel IV als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel I. (31 47 276)

BEST AVAILABLE COPY

DE 3147276 A1

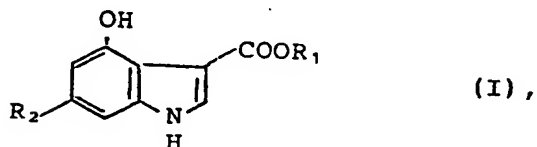
DE 3147276 A1

28.11.81

3147276

A n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxyindol-Derivaten der Formel I

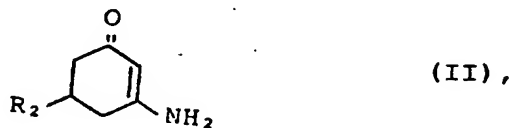


in der

$R_1$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$  Alkyl und

$R_2$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$  Alkyl

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



in der  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel III



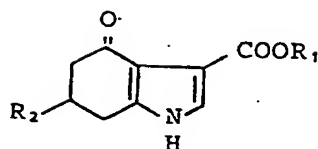
in der  $R_1$  die oben angegebene Bedeutung hat,  $R_3$  einen reaktiven Rest darstellt, umsetzt, das erhaltene reaktive 2-(2-Imino-6-oxo-cyclohexyliden)-propionsäure-Derivat nach bekannten Methoden cyclisiert und die erhaltene Verbindung der Formel IV

29.11.61

3147276

-2-

-2-

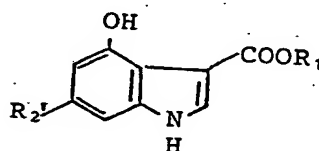


(IV),

in der

$R_1$  und  $R_2$  die angegebenen Bedeutungen haben, dehydriert.

2. 4-Hydroxyindol-Derivate der Formel I'



(I'),

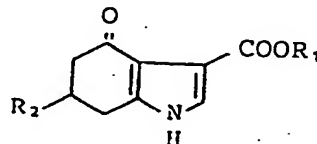
in der

$R_1$  Wasserstoff oder  $C_1-C_6$  Alkyl und

$R_2'$   $C_1-C_6$  Alkyl

bedeuten.

3. 4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indol-Derivate der Formel IV



(IV),

in der

28.11.81

-3-

3147276

~~-3-~~

$R_1$  Wasserstoff oder  $C_1-C_6$  Alkyl und

$R_2$   $C_1-C_6$  Alkyl und Wasserstoff

bedeuten.

4. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 und 2 als Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen Aminopropanolen.
5. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 3 als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 und 2.

28.11.81

3147276

BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

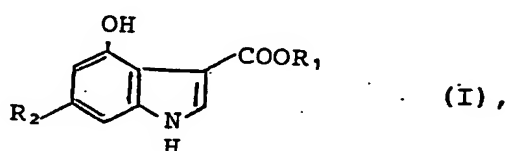
2480

- 4 -

1      Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten, deren Ver-  
         wendung als wertvolle Zwischenprodukte und neue 4-Hydroxyindole

5      Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren  
         zur Herstellung von Indolderivaten der allgemeinen  
         Formel I

10



15

in der

$R_1$  Wasserstoff oder  $C_1-C_6$  Alkyl und

$R_2$  Wasserstoff oder  $C_1-C_6$  Alkyl

20

bedeuten.

25

Es wurde gefunden, daß das neue Verfahren in einfacheren  
Operationen und mit größerer Reinheit zu wertvollen Zwi-  
schenprodukten führt, welche zur Herstellung von Verbin-  
dungen mit nützlichen pharmazeutischen Eigenschaften be-  
nötigt werden.

30

Verbindungen der Formel I, in welcher  $R_2$  Wasserstoff be-  
deutet, sind literaturbekannt und wurden bereits nach  
einem anderen Verfahren hergestellt (Can. J. Chem. 47,  
4375 [1969]).

35

In loc. cit. wird 4-Benzoyloxyindol in die Magnesiumver-  
bindung überführt, mit Chlorameisensäureethylester um-

28.11.81

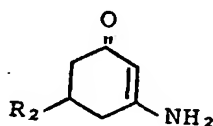
3147276

- 5 -

- 2 -

1 gesetzt, einer verlustreichen chromatographischen  
Reinigung unterzogen und anschließend hydrogenolytisch  
debenzyliert. Das als Ausgangsmaterial benötigte  
4-Benzoyloxyindol muß in vielstufiger Synthese aus  
5 einem 1,2,3-trisubstituierten Benzolderivat hergestellt  
werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Ver-  
bindungen der allgemeinen Formel I ist dadurch gekenn-  
10 zeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen For-  
mel II



(II),

15 worin

20  $R_2$  Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe darstellt,  
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



25 worin

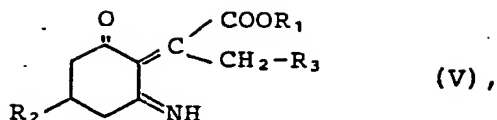
$R_1$  Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe und

30  $R_3$  einen reaktiven Rest darstellt,

umsetzt und

die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel V

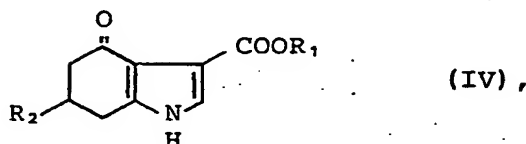
35



worin

$R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die oben genannte Bedeutung besitzen,

cyclisiert und anschließend die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV



worin

$R_1$  und  $R_2$  die angegebene Bedeutung besitzen

nach bekannten Methoden zu Verbindungen der Formel I dehydriert.

Unter Niederalkylgruppen der Substituenten  $R_1$  und  $R_2$  sind geradkettige oder verzweigte Gruppen mit 1-6 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Bevorzugt sind jedoch die Methyl- und die Ethylgruppe. Als reaktive Reste  $R_3$  kommen insbesondere Halogenatome, vorzugsweise das Chlor- oder Bromatom infrage.

Verbindungen der Formel IV sowie der Formel I, in welcher  $R_2$  Niederalkyl bedeutet, sind neu und gleichzeitig Gegenstand der Erfindung.



28.11.81

3147276

- 7 -

- 4 -

1 Verbindungen der Formel I können nach bekannten Methoden,  
z.B. durch Verseifung und Decarboxylierung zu 4-Hydroxy-  
indol, 4-Hydroxy-6-methylindol oder durch Aminolyse und  
5 Dehydratisierung zu 4-Hydroxy-3-cyanindol und 4-Hydroxy-  
3-cyan-6-methylindol umgewandelt werden, die durch Um-  
setzung mit Epichlorhydrin und Alkylaminoderivaten zu  
Aminopropanolen mit nützlichen pharmakologischen Eigen-  
schaften führen (DE-OS 25 08 251, DE-OS 27 37 630,  
DE-OS 29 05 877 und DE-OS 30 30 047). Es können aber auch  
10 Verbindungen der Formel I direkt zu den Aminopropanol-  
derivaten umgesetzt werden, worauf dann die erhaltenen  
Verbindungen nachträglich umgewandelt werden.

So wird z.B. aus 4-Hydroxy-3-cyanindol (DE-OS 30 29 980)  
15 das 4-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-cyanindol erhalten, welches  
mit 2-(2-Allyloxyphenoxy)ethylamin zum pharmakologisch  
gut wirksamen 4-{2-Hydroxy-3-/[2-(2-allyloxyphenoxy)ethyl-  
amino]propoxy}-3-cyanindol (Beisp. 3h von DE-OS 30 30 047)  
umgesetzt wird.

20 Verbindungen der Formel II und III sind literaturbekannt  
oder können nach allgemein bekannten Methoden erhalten  
werden.

25 Die Dehydrierung der Verbindungen der Formel IV führt  
man nach üblichen Methoden unter Schutzgasatmosphäre mit  
einem Edelmetallkatalysator durch, insbesondere Palladium.

30

35

22.11.61

3147276

- 5 - 8 -

Beispiel 1

3-Brom-2-(2-imino-6-oxo-cyclohexyliden)propionsaeure-ethylester

5 Zu 760 ml Brombrenztraubensaeureethylester gibt man unter Ruehren  
111.1 g 1-Aminocyclohexen(1)-on-3 (Lit.: Arch. Pharm. 294, 763  
(1961)) bei 30°C. Danach wird 8 h auf 60°C erwaermt. Nach Abkuehlen  
wird mit 200 ml Essigester und 1000 ml Ether versetzt und abgesaugt.  
Nach Waschen mit Ether verbleiben 247 g der Titelverbindung vom  
10 Schmp. 170-175°C, d.s. 85 % d.Th.

In analoger Weise erhaelt man wie in Beispiel 1 beschrieben

15 a) 3-Brom-2-(2-imino-4-methyl-6-oxo-cyclohexyliden)-propionsaeure-  
ethylester

aus

1-Amino-5-methyl-cyclohexen(1)-on-3 und  
Brombrenztraubensaeureethylester  
20 vom Schmp. 165-170°C, Ausbeute 92 % d.Th.

25

30

35

28.11.61

3147276

- 9 -

Beispiel 2

3-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxoindol

5 In 1 l n-Butanol werden 131 g Ammonacetat und 139.5 g wasserfreies  
Natriumacetat suspendiert, unter Ruehren 247 g 3-Brom-2-(2-imino-  
6-oxo-cyclohexyliden)propionsaeureethylester zugegeben und danach  
6 h unter Rueckfluß erhitzt. Nach Abkuehlen gießt man in eine  
10 Loesung von 143 g NaHCO<sub>3</sub> in 1 l Wasser und ruehrt bei Raumtemp.  
ueber Nacht. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natrium-  
sulfat getrocknet und im Vacuum eingeengt. Nach Anreiben mit Iso-  
propanol, Absaugen und Trocknen verbleiben 86 g der Titelverbindung  
vom Schmp. 221-223°, d.s. 48 % d.Th.

15 In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhaelt man:

a) 3-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxo-6-methylindol  
aus

20 3-Brom-2-(2-imino-4-methyl-6-oxo-cyclohexyliden)-propion-  
saureethylester,

Ammonacetat und Natriumacetat

vom Schmp. 198-200°C, Ausbeute 64 % d.Th.

28.11.81

- 7-10 -

3147276

Beispiel 3

3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxyindol

5 86.6 g 3-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxo-indol werden in 1 l  
Diethylenglycoldimethylether und 50 g 10proz. Palladiumkohle 20 h  
zum Rueckfluß erhitzt. Nach Absaugen des Katalysators und Ein-  
dampfen im Vacuum wird mit Ether verrieben und abgesaugt. Es  
10 verbleiben 78 g der Titelverbindung vom Schmp. 151-153°C, d.s.  
90 % d.Th.

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhaelt man:

15 a) 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-6-methylindol  
vom Schmp. 152-154°C, d.s. 90 % d.Th.

20

25

30

35

28.11.81

3147276

- 8 - 11 -

1 Beispiel 4

4-Hydroxyindol

5 44 g 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxyindol werden mit 19,2 g  
Natriumhydroxyd in 400 ml Ethanol und 100 ml Wasser  
1,5 h am Rückfluß erhitzt. Die erhaltene Carbonsäure  
(Schmp. 234-236°C, Zers.) wird in 250 ml Chinaldin mit  
1 g Kupferpulver 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach der  
10 üblichen Aufarbeitung erhält man 4-Hydroxyindol vom  
Schmp. 97-100°C.

Beispiel 5

15 4-Hydroxy-3-cyanindol

5 g 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxyindol werden in 150 ml  
Methanol und 150 ml flüssigem Ammoniak 12 h auf 100°C  
im Autoklaven erhitzt. Das erhaltene Amid wird in 50 ml  
20 Essigsäureanhydrid 5 h am Rückfluß erhitzt. Nach Ver-  
seifen der erhaltenen O-Acetylverbindung erhält man  
4-Hydroxy-3-cyanindol vom Schmp. 206-207°C.

25

30

35

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**